

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-507396

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)8月25日

(51)Int.Cl.³ 識別記号 庁内整理番号 F I
A 61 K 9/20 E 7329-4 C
31/42 7431-4 C
31/43 7431-4 C
47/36 7433-4 C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平4-508551
(86) (22)出願日 平成4年(1992)5月2日
(85)翻訳文提出日 平成5年(1993)11月5日
(86)国際出願番号 PCT/EP92/01024
(87)国際公開番号 WO92/19227
(87)国際公開日 平成4年(1992)11月12日
(31)優先権主張番号 9109862.4
(32)優先日 1991年5月8日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 ラボラトリオス・ビーチャム・ソシエダード・アノニマ
スペイン国28034マドリッド、コスタ・ブ
ラバ14番
(72)発明者 マーティン、ルイス・カルバハル
スペイン国45007トレド、ロンダ・デ・ブ
エナビスタ26番
(72)発明者 ロメロ、ファン・デディオス
スペイン国45007トレド、ボリゴノ・イン
ダストリアル、エス・ピー・ファーマシュー
ーティカルズ(番地の表示なし)
(74)代理人 弁理士 青山 葵(外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬製剤

(57)【要約】

薬剤と顆粒内崩壊剤の混合物の圧縮した顆粒剤からなる構造を有する錠剤製剤であって、該顆粒剤が顆粒外崩壊剤と一緒に、任意の顆粒外滑沢剤および賦形剤と一緒に打錠されることを特徴とする錠剤製剤。

BEST AVAILABLE COPY

請求の範囲

1. 圧縮した顆粒剤からなる構造を有する錠剤製剤であって、該顆粒剤が任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなり、該顆粒剤が顆粒外崩壊剤と一緒に、任意にさらに顆粒外滑沢剤（ただし、滑沢剤が配合されている場合、その量は錠剤全体の0.5重量%より少ない量である）と一緒に錠剤形に圧縮されることからなることを特徴とする錠剤製剤。
2. 薬剤が、任意にβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である請求項1記載の錠剤製剤。
3. 抗生物質が、任意にクラブラン酸またはその塩と組み合わせられたアモキシシリソルで、アモキシシリソル：クラブラン酸が12:1～1:1の範囲に相当する重量比である請求項2記載の錠剤製剤。
4. 顆粒内崩壊剤が、トウモコシ澱粉、ライス澱粉、架橋N-ビニル-2-ビロリドン（「CLPVP」）、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、ホルムアルデヒドーカゼインまたはそれらの組み合わせから選択される請求項1、2または3記載のいずれか1つの錠剤製剤。
5. 顆粒内崩壊剤の割合が顆粒剤重量の0.1～1.0重量%である請求項1～4記載のいずれか1つの錠剤製剤。
6. アモキシシリソルまたはアモキシシリソルとクラブラン酸あるいはその塩の組み合わせである薬剤と、CLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートである顆粒内崩壊剤と、所量により1またはそれ以上の希釈剤とからなる顆粒剤であって、その割合が薬剤7.0～9.9重量%、崩壊剤1～5重量%および希釈剤3.0重量%までである請求項1～6記載のいずれか1つの錠剤製剤。
7. 頭粒剤が錠剤重量の7.0重量%またはそれ以上配合されている請求項1～6記載のいずれか1つの錠剤製剤。
8. 顆粒外崩壊剤が、トウモコシ澱粉、ライス澱粉、CLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、微結晶または微小セル

特表平6-507396 (2)

ロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース、膨潤性イオン交換樹脂、ホルムアルデヒドーカゼインまたはアルギナートから選択される請求項1～7記載のいずれか1つの錠剤製剤。

9. 錠剤中の顆粒外崩壊剤の割合が、錠剤全重量の0.1～2.5重量%の間にある請求項1～8記載のいずれか1つの錠剤製剤。

10. 0～0.3重量%の滑沢剤を含有する請求項1～9記載のいずれか1つの錠剤製剤。

11. β-ラクタマーゼ抑制剤と一緒に組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である薬剤からなることを特徴とする医薬顆粒剤製剤。

12. 薬剤がクラブラン酸またはその塩を組み合わせたアモキシシリソルで、アモキシシリソル：クラブラン酸の重量比が12:1～1:1の範囲にある請求項1～11記載の製剤。

13. 薬剤が、加えて、顆粒内崩壊剤を含有する請求項1～1または12記載の製剤。

14. 崩壊剤がトウモコシ澱粉、CLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウム、ホルムアルデヒドーカゼインまたはそれらの組み合わせから選択される請求項1～3記載の製剤。

15. 顆粒内崩壊剤の割合が製剤の0.1～1.0重量%である請求項1～3または14記載の製剤。

16. アモキシシリソルとクラブラン酸あるいはその塩の組み合わせである薬剤と、CLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートである顆粒内崩壊剤と、所量により1またはそれ以上の希釈剤とからなる顆粒剤であって、その割合が薬剤7.0～9.9重量%、崩壊剤1～5重量%および希釈剤3.0重量%までである請求項1～11記載の製剤。

17. 請求項1に記載の顆粒剤を医薬カプセル中にてカプセル化した場合の請求項1～1～6記載のいずれか1つの製剤。

18. 任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなる顆粒

明細書

医薬製剤

本発明は細菌感染症の治療における経口投与用の医薬製剤に、およびそのような製剤の製法に関する。

飲み込むか、または飲み込む前に水中に分散させることができる水分散性の顆粒剤または錠剤形の経口投与用製剤を提供することが知られている。

錠剤製造の一つの公知方法においては、顆粒内（intragranular）崩壊剤と抗生物質のような活性物質とからなる中間体の顆粒剤が製造される。ついで、この顆粒剤が顆粒間崩壊剤（および滑沢剤を包含する任意の他の添加剤）と混合され、錠剤に圧縮される。このような方法、錠剤および顆粒剤が、例えばEP 028 1200A、CA 1199871およびJP 3240023Aに記載されている。

このような固体処方は、水中に浸漬後、例えば錠剤の速やかな崩壊により迅速に分散することが望ましい。1

今回、前記の望ましい特徴に到達することを助成する新規な製剤が見いだされた。

かくして、本発明は、圧縮した顆粒剤からなる構造を有し、該顆粒剤が任意に顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した少なくとも1種の薬剤からなり、該顆粒剤が顆粒外（extragranular）崩壊剤と一緒に、任意にさらに顆粒外滑沢剤と一緒に錠剤形に圧縮されている錠剤製剤を提供するものである；ただし、滑沢剤が配合されている場合、滑沢剤の配合量は錠剤全体の0.5重量%以下である。

本発明の錠剤中、顆粒剤は錠剤の圧縮の結果として得られる粉砕した状態であってもよく、従って、別個の境界を有する必要はなく、またはより小さな顆粒剤に細分割されているあるいは粉砕されていてもよい。本発明はこのような構造を有する、粉砕された顆粒剤を含有する錠剤を包含する意図である。顆粒剤の大き

特表平6-507396 (3)

さは、最大長が100μm～2mmの範囲にあることが好ましく、約1mm±0.25mmであることが適当である。

薬剤は、好ましくは、経口吸収能を有するもの、特に任意にβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせたβ-ラクタム抗生物質である。好ましい抗生物質は、例えば三水和物のような水和物として存在する、アモキシシリン(amoxicillin)である。アモキシシリンは单独で用いてもよく、または所定により他のβ-ラクタム抗生物質および/またはクラブラン酸または塩(とりわけ、カリウム塩)のようないβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせて、例えばアモキシシリン:クラブラン酸が4:1または2:1のような1:1:1:1の範囲に相当する重量比にて用いてもよい。好ましくは、錠剤中の抗生物質の割合は、三水和物の重量として算定したアモキシシリン:三水和物の場合には、錠剤全体の60～98重量%である。顆粒剤中の抗生物質の粒子は、その大きさが1μm～300μm、特に10μm～200μmの範囲にあることが好ましい。抗生物質粒子の典型的な粒度分布は、>200μmが5%またはそれよりも少なく、200～100μmが5～15%であり、100～50μmが7.5～15%であって、<50μmが70%またはそれよりも多い。

適当な顆粒内崩壊剤は、トウモロコシ澱粉およびライス澱粉のような澱粉、糊精N-ビニル-2-ビロリドン(「CLPVP」)、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウムおよびホルムアルデヒドーカゼインまたはそれらの組み合わせである。好ましい顆粒内崩壊剤は、例えばポリプラスドンXLおよびポリプラスドンXL-10(PolyplasdoneXLおよびPolyplasdoneXL-10)の商品名で市販されているCLPVPである。

顆粒剤は、完全に、抗生物質(液状)と、所定によりβ-ラクタム抗生物質の場合はβ-ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせ、顆粒内崩壊剤とからなっていてもよい。また、特に、顆粒剤がクラブラン酸またはその塩を含有している場合、該顆粒剤はさらにシリカゲル(例えば、シロイド(Syloid)-登録商標)のような希釈剤を含有していてもよい。抗生物質と一緒に用いるための適当な顆粒内崩壊

ムならびにそれらの組合せである。顆粒外崩壊剤の組合せの例は、80～90重量%のセルロースを含有する、微結晶または低度小セルロースと、ナトリウム澱粉グリコラート、クロスカルメロースナトリウムまたはCLPVPの組合せである。

錠剤全重量に対する顆粒外崩壊剤の割合は、広範であって、例えば0.1～2.5重量%の間で変えることができる。例えば、顆粒外崩壊剤としてCLPVPまたはナトリウム澱粉グリコラートを用いる場合、それ自体、錠剤全重量の0.1～5.0重量%、適当には0.1～3.0重量%、好ましくは0.1～1.5重量%の割合にて用いることが適当である。セルロースまたはセルロース含有、例えば、前記のように約80～90重量%のセルロースを含有する組合せを用いる場合、顆粒外崩壊剤は錠剤全体の1～2.5重量%、典型的には約1～2.0重量%からなっていてもよい。

適当な滑潤剤は、長鎖脂肪酸、例えばステアリン酸またはその塩、特にマグネシウムあるいはカルシウムのような第II族の金属塩のようなその分野において慣用されているものである。

好ましい滑潤剤はステアリン酸マグネシウムである。できるだけ低重量%の、例えば0.35重量%の、好ましくはより以下の、例えば0.275%またはそれ以下の、例えば0.25%またはそれ以下の割合で滑潤剤を用いることが好ましく、好ましくは全く滑潤剤を用いないことである。

顆粒剤はまた、ステアリン酸マグネシウムのような顆粒内滑潤剤を含有してもよく、それは顆粒外滑潤剤と同じ物質より選択することができる。しかし、本発明の錠剤製剤の利点は、顆粒剤および錠剤が滑潤剤を全く配合することを必要としないことにある。これが表面性を改良し、その結果、錠剤の崩壊性を改良することができる。さらには、滑潤剤を低割合とすることで所定量の抗生物質を投与するに対して錠剤が低重量となり、分散性剤の場合、滑潤剤を高割合で配合した場合に付随する「可塑化」現象を回避することができる。

錠剤はまた従来の試形剤を含有していてもよく、典型的には錠剤全重量の約1

割はCLPVPおよびナトリウム澱粉グリコラートである。典型的には、顆粒剤中の顆粒内崩壊剤の割合は、顆粒剤の0.1～1.0重量%、適当には1.0～8.0重量%、例えば1.25～3.5重量%である。典型的には、顆粒剤中の抗生物質または抗生物質とβ-ラクタマーゼ抑制剤の組合せの割合は、顆粒剤の重量の9.9～9.0重量%、適当には9.9～9.2重量%、例えば9.8、7.5～9.6、5重量%のような9.9～9.5重量%である。顆粒剤が希釈剤を含有する場合、これは該顆粒剤の3.0重量%まで含まれていてもよいが、都合よくは、顆粒剤中、クラブラン酸またはその塩と1:1の重量比にて存在する。顆粒剤が希釈剤を含有する場合、該顆粒剤は、相応して低い割合の抗生物質または抗生物質とβ-ラクタマーゼ抑制剤の組合せ、例えば顆粒剤の7.0～9.9重量%を含有するであろう。

顆粒剤中、抗生物質と顆粒内崩壊剤が親密に接触していれば、水との接触において顆粒剤の崩壊および分散の改良が助成され、前記の範囲にある粒径の抗生物質が放出され、細かく分散された低度小セルロース、低度換ヒドロキシプロピセルロース(すなわち、2-ヒドロキシプロピル基で一部置換された、例えば2.5%以下で置換された、好ましくは7～16%置換のセルロース)、低度ナトリウムカルボキシメチルセルロース、膨潤性イオン交換樹脂、ホルムアルデヒドーカゼインまたはアルギナートであってもよい。好ましい顆粒外崩壊剤はCLPVP、ナトリウム澱粉グリコラート、低度小セルロースおよびクロスカルメロースナトリウム

0%まで存在していてもよい。これらは、フレーバー剤、例えばメントール、ペパーミント、バニラまたはフルーツフレーバーのようなフレーバー剤を包含してもよく、典型的には、フレーバー剤は、錠剤全量の約0.5～5重量%まで存在し、甘味剤、例えばアスパルテームは単位投与量に付き約1.5mgまでの量含まれる。試形剤はまた着色剤、保存剤、柔軟剤および充填剤、例えば二酸化ケイ素、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、ラクトース、ソルビトール、炭酸カルシウムまたは炭酸マグネシウムを包含する。このような試形剤は、顆粒外崩壊剤と(あるとすれば)滑潤剤と混合することが好ましい。錠剤中に存在する物質は過剰水分が低含量であり、予備乾燥されていることが好ましい。ある場合、特に薬剤が抗生物質であって、クラブラン酸またはその塩を含有する場合、試形剤としてシリカゲルのような乾燥力のある希釈剤を、抗生物質の約1～5重量%の割合にて配合し、顆粒剤中、抗生物質および顆粒内崩壊剤と混合することが必要である。試形剤の粒径は臨界的ではないが、複数は排除することが望ましい。

錠剤はまた、例えば水と接触して二酸化炭素を発生し、錠剤の崩壊を助成する

固体酸とアルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩のような公知の発泡性カッブルを含有していてもよい。

錠剤は、例えば外見上、嗜好性または生産の目的のために、常法にてフィルムコーティングできる。適当なコーティング剤は、ヒドロキシプロピセルロース、アクリレートおよび/またはメタクリレートコポリマー、樹脂などを包含する。さらに、コーティング剤は、酸性の胃液中で不溶であるが、アルカリ性の消化液に溶解性である溶出性コーティング剤であってもよい。このようにコーティングすることで抗生物質を胃を介して十二指腸に送り、そこで抗生物質が吸収されることが可能となる。適当な溶出性コーティング剤は酢酸フルタル酸セルロースを包含する。

したがって、本発明のこの特徴の錠剤についての成分の好ましい組合せは、以下のとおりである：

特表平6-507396 (4)

顆粒剤:	重量%	例
薬剤	7.0~9.9	アモキシシリソウ クラブラン酸カリウム
崩壊剤	0.1~4	CLPVP、微結晶セルロース、 ナトリウム澱粉グリコレート
希釈剤	0~3.0	シリカゲル

成分:	重量%	例
顆粒剤	7.0+	前記
崩壊剤	0.1~2.5	CLPVP、微結晶セルロース、 ナトリウム澱粉グリコレート
滑沢剤	0~0.3.5	ステアリン酸マグネシウム
成形剤	1.00まで適量	アスパルテーム、フレーバー剤 着色剤、二酸化ケイ素

本発明はさらに、 β -ラクタム抗生物質のような少なくとも1種の薬剤を単独でまたは β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせて、顆粒内崩壊剤と一緒に圧縮した混合物からなる顆粒剤を、顆粒外崩壊剤と、任意に顆粒外滑沢剤と、任意にいずれの成形剤とも混合し（ただし、滑沢剤が配合されているとすれば、それは混合物全体の0.5重量%以下の量である）、該混合物を打錠することからなる錠剤の製法を提供するものである。

適当でありますか好ましい抗生物質、顆粒内および顆粒外崩壊剤、滑沢剤、成形剤、顆粒剤および粒径、およびその相対的割合は前記のとおりである。

本発明のこの錠剤の方法に必須の顆粒剤は、別の方法にて、粉末形の薬剤を粒状態の顆粒内崩壊剤と混合し、その混合物を加圧下で圧縮することにより製造

錠剤において、本発明はそのような顆粒剤からなるカプセル化製剤を提供する。カプセル化製剤は、所望により、顆粒外滑沢剤を含有していてもよく、含まれてあるとすれば、医薬カプセル剤の中に含まれる顆粒剤の0.5重量%以下の量であることが適当である。

薬剤は、経口吸収能を有するもの、特に、所望により β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせた β -ラクタム抗生物質が好ましい。カプセル化製剤のために適当でありますか好ましい抗生物質、 β -ラクタマーゼ抑制剤、顆粒内崩壊剤、顆粒外滑沢剤、顆粒剤および粒径、およびその相対的割合は、滑沢剤の好ましい配合割合が顆粒剤の0.1~0.5重量%、特に0.3~0.3.5重量%であることを除いて前記のとおりである。

医薬カプセルは、胃中での溶け、その内容物を放出することができる、例えばゼラチン型のカプセルのような全く慣用的なものであってもよい。

前記の製剤は、好ましくは、単位重量の抗生物質、例えば既剤またはカプセル当たり3.75、5.00、7.50または10.00mgのアモキシシリソウを含有する。該既剤は採取前に水中に分散させてもよく、または別に咀しゃくしあるいは丸のみしてもよい。

本発明は、さらには、有効治療物質として用いるための前記の医薬製剤を提供するものである。

本発明は、さらには、細菌感染症の治療に用いるための、薬剤が、任意に β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせた β -ラクタム抗生物質である、前記の医薬製剤を提供する。

本発明は、さらには、細菌感染症の治療に用いるための薬剤を製造するのに、薬剤が、任意に β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせた β -ラクタム抗生物質である、前記の医薬製剤の使用方法を提供する。

本発明は、さらには、薬剤が、任意に β -ラクタマーゼ抑制剤と組み合わせた β -ラクタム抗生物質である、前記の医薬製剤を有効量哺乳動物に投与することからなる、該哺乳動物における細菌感染症の治療方法を提供する。

できる。この別の方法が顆粒内崩壊剤としてCLPVP、ナトリウム澱粉グリコレート、カゼインホールムアルデヒド、クロスカルメロースナトリウムまたはその組み合わせを用いる限りにおいては、該方法は新規であると考えられ、本発明のさらなる特徴である。

この別の方法において、抗生物質を粉碎してシープに付し、望ましい範囲の粒径を得ることが望ましい。また、顆粒内崩壊剤を粉碎し、適当な粒径に、例えばCLPVPの場合、約3.0μのシープに付すことが望ましい。しかし、粒径は臨界的なものではない。

混合物の顆粒剤への圧縮化は、慣用的乾式圧縮手段により、例えば加圧、ローリング、スラグ押出しなどによるものであり、圧縮化過程における適当な圧力は3.0~2.00KN、例えば3.5~6.5KN、好ましくは4.0~5.0KNである。前記の顆粒剤製剤は、特にローラー圧縮による成型に適している。適当なサイズフラクションの顆粒剤を得るために、圧縮後、圧縮混合物を粉碎し、シープに付すことが必要となる。打錠は、常法にて、例えば従来の造粒機を用いて行える。さらに任意の工程として、既剤を前記のようにコーティングしてもよい。

前記の顆粒剤が、薬剤としてアモキシシリソウのような β -ラクタム抗生物質を、クラブラン酸またはその塩（特に、クラブラン酸カリウム）のような β -ラクタマーゼと組み合わせて含有している場合、これらの顆粒剤は新規であると考えられ、本発明のさらなる特徴である。これらの顆粒剤の適当でありかつ好ましい特徴は前記のとおりである。

前記の顆粒剤は、既剤に加えて他の医薬製剤の製造に用いるのにも適しており、例えば適当な単位重量含有のサッシュ中、さらさらした顆粒化製剤として供給できる。該既粒剤はまた、例えば、甘味剤、増粘剤、保存剤および緩衝剤、例えば安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびケン酸ナトリウムのような成形剤と一緒に水に溶かし、例えば幼児投与用のシロップ製剤を形成させてもよい。

顆粒剤がルースな圧縮を形成し、水と接触して迅速に分散することが、該顆粒剤をカプセル化製剤の使用に特に適するようにしている。したがって、さらなる

次に単なる例示として本発明を記載する。

実施例1：顆粒剤

アモキシシリソウ・三水和物を粉碎し、0.04または0.027インチ（1.0~0.7mm）の口径の篩を用いてシープし、分子量が約1.000万で、密度が1.22mg/cm³である乾燥架橋ポリビニルピロリドン（ポリラスドンXL（登録商標））と一緒にブレンダー中にて1.5分間混合した。該混合物は3.4重量%のCLPVPを含有した。

該混合物を、5.0KN調整圧でローラー圧縮機を用いて固めた。その圧縮したフレークをミル中にて顆粒化するか、または1mmメッシュのシープを介して顆粒化して適当なサイズフラクションを得た。

実施例2：既剤

以下の組成を有する既剤を製造した：

成 分	重量mg	重量%	実施例1 の顆粒剤
アモキシシリソウ・三水和物	750	78.95	
CLPVP	26.0	2.73	
ナトリウム澱粉グリコレート (プリモゲル(Prinogel))	21.6	2.27	
ステアリン酸マグネシウム	2.0	0.21	顆粒外剤
アスパルテーム	20.0	2.10	
微結晶セルロース	130.4	13.74	
			(アビセルP H10.2)
(1)			逆離散等価物として表示

これらの既剤を製造するに、乾燥したナトリウム澱粉グリコレート、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースをシープし、ついで実施例1の顆粒

剤とブレンドした。ついで、アスパルチームを加え、つづいてこの混合物を均一になるまで(5分間)ブレンドした。ついで、該混合物を従来の造粒機を用いて打鉄した。

実施例3: 顆粒剤

アモキシシリン・三水和物9.7重量%およびポリプラスドンXL3重量%からなり、40~50KNの調整圧を用いてなる、顆粒剤を実施例1と同じ操作にて製造した。

実施例4: 錠剤

以下の組成を有する錠剤を製造した:

成分	重量mg	重量mg	重量mg	重量mg	重量%
アモキシシリン	375	500	750	1000	83.00
CL PVP	17.5	23.33	35	46.65	3.78
ドライフレーバー	3	4	6	7.98	0.65
ペパーミント					
アスパルチーム	7.5	10	15	19.99	1.62
ステアリン酸	1	1.34	2	2.67	0.21
マグネシウム					

(1) 9.5重量%のアモキシシリン・三水和物として
(2) 頸粒内崩壊剤として3%、頸粒外崩壊剤として0.78%
これらの錠剤を製造するのに、乾燥フレーバー剤、アスパルチーム、ステアリン酸マグネシウムおよび混合物全重量の0.78重量%に相当する量のCL PVP(ポリプラスドンXL)を、実施例3の頸粒剤と一緒に5分間混合し、前記の重量%を得た。ついで、該混合物を従来の造粒機を用いて打鉄した。
三水和物のアモキシシリン750mgを含有する当該実施例の典型的錠剤は以下の特性を有した:

水中での分散時間: 10~15秒(37°C)
20~25秒(20°C)

これらの錠剤は、飲み込む前に水中に分散させるために前記の非コーティング状態にて提供してもよく、または直下用にフィルムコーティングすることもできる。

実施例7: カプセル化製剤

実施例3の頸粒剤を、温和な圧力下、圧縮体全体の合計0.34重量%までの量のステアリン酸マグネシウム滑沢剤と一緒にルースな圧縮体とした。このルースな圧縮体を次の混合物を含有するゼラチンカプセル中に密封した:

成分	重量mg	重量%
アモキシシリン・三水和物:	573.91	9.6.8
CL PVP:	1.7	2.9
ステアリン酸マグネシウム:	2	0.34

(1) アモキシシリン逆離錠500mgに相当

実施例8: サッシェ製剤

成分	重量mg	重量%
アモキシシリン・三水和物	2711.1	76.12
クラブラン酸カリウム/シロイドAL-1		
の1:1ブレンド		
乾燥ポリプラスドンXL		
乾燥ポリプラスドンXL	13.5	0.38
レモンドライフレーバー	408.0	11.45
ストロベリードライフレーバー	132.0	3.71

重量	: 925mg±5%
硬度	: >16KP
水中での分散時間	: <1分
破砕性	: <1%
形状	: 郎型、17×10×7mm錠剤

実施例5: 頸粒剤

アモキシシリン・三水和物9.7重量%と、頸粒内崩壊剤としてナトリウム澱粉グリコラート(「ブリモゲル」)2.88重量%とからなる頸粒剤を実施例1の操作と同じ操作にて製造した。

実施例6: 錠剤

以下の組成を有する錠剤を製造した:

成分%	重量mg	重量%
アモキシシリン	750 ¹	78.95
ナトリウム澱粉グリコラート	21.6	2.27
ステアリン酸マグネシウム	2.0	0.21
乾燥微結晶セルロース	950まで適量	18.57

(アビセルPH10.2)

(1) 逆離錠等価物として

これらの錠剤を製造するのに、実施例5の頸粒剤を1mmの粉を用いてシープし、ついで適量のステアリン酸マグネシウム(滑沢剤)および微結晶セルロースと一緒にブレンドし、15分間混合した。ついで、該混合物を圧縮して次の特性を有する錠剤を形成させた:

重量	: 950mg
硬度	: 12~16KP

ビーチドライフレーバー	102.0	2.86
アスパルチーム	45.0	1.26
キサンチンガム	150.0	4.21

頸粒剤を実施例1の方法にて、すなわち、頸粒剤成分を粉砕し、シープし、つづいてローラー圧縮(50KN)および頸粒化することにより製造した。該頸粒剤は、頸粒外賦形剤と一緒にサッシュで提供するに適した混合物とすることができる。

この実施例の頸粒剤は、サッシュ中に適量のアモキシシリン/クラブラン酸塩を含有するように供給され、またシロップ製剤を製造するにも適している。例えば、記載した重量を60mlにし、156.25mg/5mlシロップを製造してもよく、または記載した2倍の重量を60mlとし、312.5mg/5mlシロップを製造してもよい。これらのシロップは全く添加剤を含有していない。

実施例9: 頸粒剤

成分	重量mg	重量%
アモキシシリン・三水和物	581.4 ¹	64.0
クラブラン酸カリウム	152.4 ¹	16.8
シロイドAL-1	152.4	16.8
乾燥ポリプラスドンXL	22.0	2.42

(1) アモキシシリンの逆離錠500mgに相当

(2) 逆離クラブラン酸125mgに相当

頸粒剤を実施例8の方法にては混合物を用いて製造する。これらの頸粒剤は、サッシュ1個に付き、前記の量の頸粒剤を以下に示す割合にてフレーバーおよびシューカロースと一緒にサッシュにて供給するに適している:

レモンドライフレーバー	136.0mg
ストロベリードライフレーバー	44.0mg

特表平6-507396 (6)

ピーチドライフレーバー 34.0 mg
 シューコロース 3500 mgまで適量
 アモキシシリンを異なる重量、例えば250 mgまたは125 mgを含有するサッ
 シュは前記した重量の配合割合を用いて製造し、シューコロースを加えて合計1
 750 mgの重量にことができる。

実施例10：錠剤

成 分	重量mg	重量%
アモキシシリン・三水和物	581.4	61.2
クラブラン酸カリウム	152.4	16.0
シロイドAL-1	152.4	16.0
乾燥ポリプラスドンXL	17.4	1.83
ドライフレーバー（ペパー ミントまたはマンダリン）	6.0	0.63
乾燥ポリプラスドンXL	25.0	2.63
アスパルチーム	15.0	1.58
着色剤	5.0	0.53
ステアリン酸マグネシウム	2.5	0.26

(1) アモキシシリンの遊離酸500 mgに相当

(2) 遊離クラブラン酸125 mgに相当

顆粒剤を実施例8の方法と同一の方法にて該混合物を用いて製造する。フレーバー剤、ポリプラスドンXL、着色剤およびステアリン酸マグネシウムをシーブに付し、ついで顆粒剤とブレンドした。ついで、アスパルチームを加え、この混合物を従来の造粒機にて打継した。この錠剤は、アモキシシリン：クラブラン酸塩の組み合わせ625.0 mgを含有し、用いる量が半分で312.5 mg含有の錠剤を製造することができる。

ピーチドライフレーバー	102.0	2.86
二酸化ケイ素USNF (シロイドAL-1)	450.0	12.64
アスパルチーム	45.0	1.26
キサンチンガム	150.0	4.21
合計（重量）	3561.6	100.0

(1) amox : clavを遊離酸で示す

顆粒剤を実施例8の操作に従って製造した。この製剤はサッシュにて供給する
ことができる、または、例えば3561.6 mg/60 mlまたは712.3, 2 mg
/60 ml（各々、156.25および312.5 mgのアモキシシリン：クラ
ブラン酸塩/5 ml）の濃度のシロップにことができる。該シロップを適当な
粘度およびpHに調整するのに、エニロジル200、コハク酸および/またはメ
トセル (methocel) E-15（ドライ）を用いてもよい。

実施例13：サッシュ製剤

成 分	重量 (mg)					w%
顆粒剤 (amox : clav 4:1または7:1 + 3% PVP)	500	250	125	875	7.25	
レモンドライフレーバー	136	68	34	136		
ストロベリードライフレーバー	44	22	11	44	3.61	
ピーチドライフレーバー	34	17	8.5	34		
二酸化ケイ素U.S.N.F.	150	75	37.5	150	2.14.3	
(シロイドAL-1)						
シューコロース	3500	1750	1750	3500	100まで適量	

(1) 遊離酸で表したamox : clavの重量

顆粒剤を実施例8の操作を用いて製造し、ついで他の試形剤と混合した。

実施例11：錠剤

成 分	重量mg	重量%
アモキシシリン・三水和物	290.7	46.3
クラブラン酸カリウム	152.4	24.3
シロイドAL-1	152.4	24.3
乾燥ポリプラスドンXL	8.7	1.38

ドライフレーバー（ペパー ミントまたはマンダリン）	3.0	0.48
乾燥ポリプラスドンXL	12.5	2.00
アスパルチーム	7.5	1.19
着色剤	2.5	0.39
ステアリン酸マグネシウム	1.25	0.20

(1) アモキシシリンの遊離酸500 mgに相当

(2) 遊離クラブラン酸125 mgに相当

錠剤を実施例10の操作と同一の操作を用いてこの混合物より製造した。

実施例12：サッシュまたはシロップ剤

成 分	重量mg	重量%
アモキシシリン：クラブラン酸 カリウム 4:1:w:w	2255.6	63.3
+ 3重量% CLPVP		

CLPVP	13.5	0.38
レモンドライフレーバー	408.0	11.46
ストロベリードライフレーバー	132.0	3.71

実施例14：錠剤製剤

amox : clav ¹	4:1	4:1	2:1	7:1	w%
成 分	重量 (mg)				w%
顆粒剤 ²	751.9	376.0	452.1	1201.3	70.90
ドライフレーバー ³	6.0	8.0	8.0	8.0	0.48-0.63
乾燥ポリプラスドンXL	100.0	50.0	66.5	110.0	8.1-10.7
アスパルチーム	15.0	7.5	7.5	15.0	1.1-1.6
着色剤	4.5	2.25	2.25	4.5	0.3-0.55
ステアリン酸マグネシウム	2.5	1.25	1.25	3.4	0.19-0.26
二酸化ケイ素					
(シロイドAL-1)	950	475	628	1350	100まで適量

(1) アモキシシリン：クラブラン酸の遊離酸の重量：重量で表した

amox : clav

(2) 頚粒剤=amox : clav + 3% CLPVP

(3) ペパー・ミントまたはマンダリン

顆粒剤を実施例9の操作を用いて製造した。アスパルチーム以外の他の試形剤をシーブしてブレンドし、ついで顆粒剤と混合した。ついでアスパルチームを加え、この混合物を従来の造粒機にて打継した。この錠剤は、アモキシシリン：クラブラン酸塩のブレンド625 mgを含有した。相応して、例えば1000、375または312.5 mgのアモキシシリン：クラブラン酸塩の組み合わせを含有する、種々の濃度の錠剤を処方した。

実施例15：錠剤製剤

成 分	重量 (mg)				w%
顆粒剤 (amox : clav ²)	751.9	376.0	188.0	1201.3	71-83
4:1または7:1 + 3% PVP					

特表平6-507396 (7)

ステアリン酸マグニシウム Ph Eur	2.6	1.3	0.65	3.9	0.25-0.27
二酸化ケイ素USP/NF (シロイドAL-1)	44.0	22.0	11.0	44.0	3-4.25
微結晶セルロース	850.0	425.0	212.5	1275.0	1.8-5
乾燥アビセルPH112	まで適量				
有機的フィルムコーティング	+	+	+	+	100まで
重量	1050.0	-	-	1450.0	

(1) 退離酸で表した epox: clay

解剖は寒族例1.4の方法と同様の方法にて製造した

実施例1～15の成分の重量および相対割合は、記載の数値の付近で変化させてもよいが、適当には±10%の範囲内であり、望ましくは±5%、とりわけ±2.5%の範囲内である。

烟 腾 醉 香 馆

EP 9201024
SA 63757

This notice lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as contained in the European Patent Office file for the European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 21/10/92

Patent document cited in search report	Patent date	Patent, Priority component	Patentization date
GB-A-2005538	25-04-79	AU-B- 525089 AU-A- 405078 BE-A- 870988 CA-A- 1105385 CH-A- 642258 DE-A- 2405718 FI-A- 2405711 JP-A- 1494273 JP-A- 54076831 JP-B- 63041886 NL-A- 7610176 SE-B- 435899 SE-A- 7810591 SE-B- 451658 SE-A- 8107592 US-A- 4441609 US-A- 4301148	21-10-82 17-04-80 03-04-79 21-07-81 13-04-84 12-04-84 17-04-79 20-04-82 19-05-79 19-08-82 17-04-79 29-10-84 11-04-79 26-1-87 17-12-81 10-04-84 17-11-81
EP-A-0281200	07-09-88	AU-B- 603870 AU-A- 1252088 JP-A- 63101820 US-A- 4950484	29-11-90 01-09-88 06-12-88 23-08-90
FI-A-2320731	11-03-77	GB-A- 1552416	12-09-79

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N
L, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM
, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AT
, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE,
DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, L
K, LU, MG, MW, NL, NO, PL, RO, RU
, SD, SE, US

BEST AVAILABLE COPY